

Les immunodéficiences primaires : ce que le généraliste doit savoir

Primary immunodeficiencies : what general practitioner should know

Henrard S.¹, Vandernoot I.² et Goffard J.-C.¹

¹Service de médecine interne - Centre de référence SIDA, Hôpital Erasme, ²ULB Center of Medical Genetics, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

Les immunodéficiences primaires (IDPs) représentent un groupe hétérogène de pathologies menant entre autres à des infections répétées. Les IDPs sont rarement évoquées chez les adultes présentant des infections à répétition. Ceci retarde le diagnostic et entraîne l'utilisation fréquente de traitement par antibiotique n'empêchant pas le développement de complications irréversibles telles que des bronchiectasies et une insuffisance respiratoire. Parmi les IDPs, les déficits en anticorps sont les plus fréquents. Parmi ceux-ci, le déficit immunitaire commun variable est le plus fréquent (DICV), en particulier chez les adultes symptomatiques. En plus des manifestations infectieuses et de leurs complications chroniques, les IDPs se caractérisent par la survenue de phénomènes auto-immuns/auto-inflammatoires comme le purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI), les atteintes respiratoires granulomateuses et les atteintes inflammatoires du tube digestif. Ces patients sont également sujets à des affections néoplasiques telles que le cancer gastrique et les hémopathies malignes. Ces complications sont méconnues alors qu'elles conditionnent le pronostic vital de ces patients majorant leur taux de mortalité de 10 fois lorsqu'elles sont présentes. Malgré l'identification de nombreuses mutations impliquées dans les IDPs, découvertes grâce aux avancées technologiques récentes, le traitement se résume à l'heure actuelle à la prévention des infections par la substitution intraveineuse ou sous-cutanée par immunoglobulines et l'antibioprophylaxie. L'implication du médecin généraliste est fondamentale dans le diagnostic et le suivi des IDPs permettant d'optimiser le pronostic et la qualité de vie de ces patients au travers d'antibiothérapies bien conduites et d'une vaccination optimale par exemple.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 265-70

ABSTRACT

Primary immunodeficiencies (PIDs) represent a heterogeneous group of pathologies leading, among other things, to repeated infections. IDPs are rarely mentioned in adults with repetitive infections. This delays the diagnosis and leads to the frequent use of antibiotic treatment that does not prevent the development of irreversible complications such as bronchiectasis and respiratory failure. Among the PIDs, antibody deficits are the most common. Among these, the variable common immunodeficiency is the most common (CVID), especially in symptomatic adults. In addition to the infectious manifestations and their chronic complications, PIDs are characterized by the occurrence of autoimmune / auto-inflammatory phenomena such as idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), granulomatous respiratory disorders and inflammatory disorders of the digestive tract. These patients are also prone to neoplastic conditions such as gastric cancer and hematological malignancies. These complications are unknown while they are life-threatening, increasing the mortality rate by 10-fold when they are present. Despite the identification of many mutations involved in PIDs, discovered thanks to recent technological advances, treatment is now limited to the prevention of infections by intravenous or subcutaneous immunoglobulin substitution and antibiotic prophylaxis. The involvement of the general practitioner is fundamental in the diagnosis and follow-up of the PIDs making it possible to optimize the prognosis and the quality of life of these patients through well-conducted antibiotics and optimal vaccination, for example.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 265-70

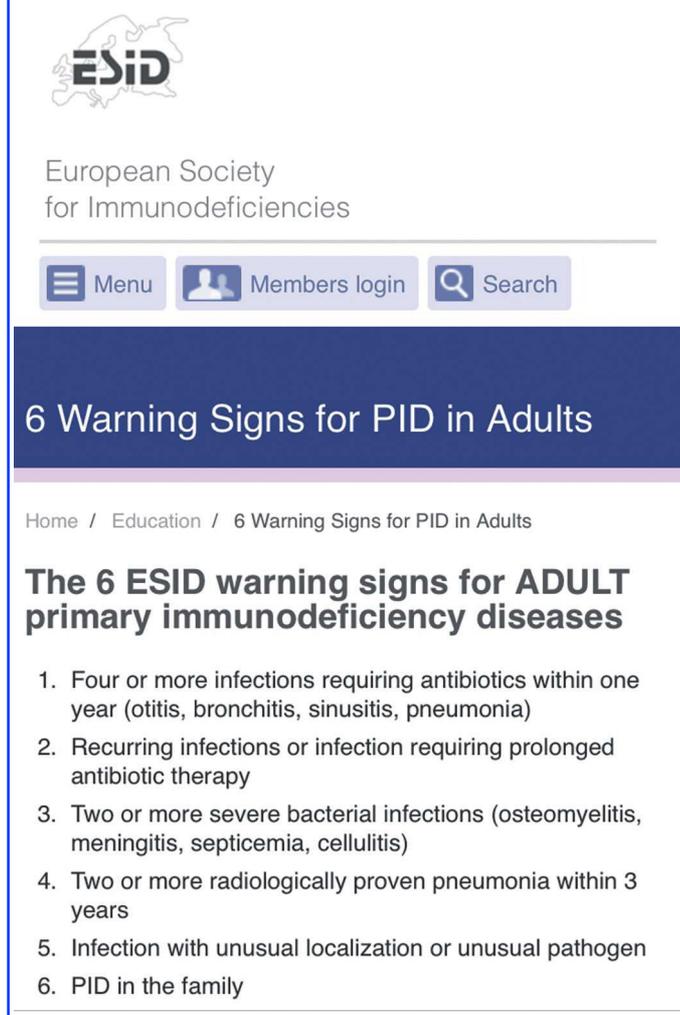
Key words : primary immunodeficiency, variable common immunodeficiency

INTRODUCTION

Parmi les causes d'infections à répétition chez les adultes, les immunodéficiences primaires (IDPs), affectent 6 millions de personnes dans le monde. Elles sont rarement évoquées par les médecins traitants et le diagnostic est dès lors posé tardivement¹, à l'occasion d'infections à répétition ou de complications irréversibles telles que le développement de bronchiectasies. En 1970, on considérait qu'il n'en existait que 16 ; à ce jour, 354 IDPs ont été décrites et plus de 340 causes mono-géniques ont été découvertes¹. Chez les adultes, le déficit immunitaire commun variable (DICV) est le plus fréquent des IDPs symptomatiques. Il se caractérise par un défaut des lymphocytes B qui entraîne *in fine* une production insuffisante des différentes classes d'immunoglobulines IgG, IgA et IgM^{2,3}. Ce déficit humoral peut affecter la production d'anticorps dirigés contre les protéines et les polysaccharides des germes encapsulés (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*). En conséquence, le DICV se manifeste classiquement par des infections bactériennes répétées des voies respiratoires supérieures (VRS) et inférieures (VRI). Les critères diagnostiques précis du DCIV, définis par une société d'expert internationaux se trouvent dans la figure. Le diagnostic ne peut être posé qu'à partir de 4 ans, avant cet âge le système immunitaire étant encore largement immature (hypogammaglobulinémie transitoire, réponse vaccinale incomplète...). Parallèlement à ces manifestations infectieuses, différents désordres auto-immunitaires sont trouvés dans 40 % des cas⁴. Dans ce contexte, le purpura thrombopénique idiopathique (PTI), les atteintes inflammatoires du tube digestif, les manifestations respiratoires granulomateuses ressemblant à la sarcoïdose (appelées "*granulomatous lymphocytic infiltration lung disease*", GLILD) sont les désordres les plus représentés⁴. Le DICV a dès lors une présentation phénotypique très hétérogène, en raison notamment de la diversité des mutations génétiques sous-jacentes. A l'heure actuelle, 24 gènes ont été associés au DCIV, mais potentiellement les 2.000 gènes impliqués dans l'immunité sont des candidats potentiels, soit 9 % du génome⁵. Le DICV est associé à une morbidité et une mortalité élevées en raison des infections répétées, mais aussi des complications à plus long terme telles que le développement de bronchiectasies, la dénutrition en cas d'entéropathie ainsi que la survenue souvent méconnue de complications néoplasiques. On estime que les patients présentant des complications non infectieuses ont un taux de mortalité environ dix fois plus élevé que les patients ne présentant que des complications infectieuses⁶.

Malgré l'explosion récente des découvertes de nouvelles mutations génétiques dans ce contexte, la thérapie génétique ciblée n'est malheureusement disponible que pour un nombre limité d'IDPs. Pour la majorité des patients, seule la substitution en immunoglobulines (Ig) intraveineuses (IV) ou sous-cutanée est proposée pour prévenir les complications infectieuses, en association avec une antibioprofylaxie

Figure : Les critères diagnostiques précis du DCIV.



The screenshot shows the ESID website interface. At the top, the ESID logo is displayed, followed by the text 'European Society for Immunodeficiencies'. Below this are navigation buttons for 'Menu', 'Members login', and 'Search'. The main content area features a dark blue header with the title '6 Warning Signs for PID in Adults'. Below the header, the breadcrumb trail reads 'Home / Education / 6 Warning Signs for PID in Adults'. The main heading is 'The 6 ESID warning signs for ADULT primary immunodeficiency diseases'. A list of six criteria follows:

1. Four or more infections requiring antibiotics within one year (otitis, bronchitis, sinusitis, pneumonia)
2. Recurring infections or infection requiring prolonged antibiotic therapy
3. Two or more severe bacterial infections (osteomyelitis, meningitis, septicemia, cellulitis)
4. Two or more radiologically proven pneumonia within 3 years
5. Infection with unusual localization or unusual pathogen
6. PID in the family

et dans une certaine mesure la vaccination des patients et de leurs proches.

A côté du DICV, une multitude d'autres IDPs existe également chez les adultes. Leur diagnostic repose généralement sur la description d'un phénotype clinique et biologique évocateur orientant ensuite vers la recherche d'une mutation sous-jacente, affectant un maillon de la chaîne complexe de la réponse immunitaire. Les techniques disponibles pour cette recherche évoluent rapidement et permettent de plus en plus d'identifier des mutations nouvelles, en plus de celles déjà décrites. Le choix de la technique la plus appropriée dans une situation clinique donnée est bien entendu réservé aux médecins spécialisés dans la prise en charge de ces affections rares, mais elles sont décrites brièvement ci-dessous. Si le tableau clinique est assez spécifique, une analyse génétique ciblée peut être faite, à la recherche de mutation(s) ponctuelle(s) dans un seul gène par séquençage Sanger et/ou à la recherche de délétion/duplication d'un gène ou une partie de gène par d'autres techniques, telles que le MLPA ("*Multiplex Ligation Probe Amplification*"). De plus en plus, on se dirige vers des techniques de séquençage parallèle massif (NGS, pour "*next generation sequencing*") permettant à l'heure actuelle l'analyse simultanée de la partie codante de plusieurs dizaines ou centaines, voire des milliers de gènes. La technique du mendéliome, de plus en plus utilisée en routine

clinique, permet l'analyse de plus de 4.000 gènes dont l'implication dans les maladies humaines a déjà été décrite dans la littérature, toutes pathologies confondues. Finalement, il existe l'approche du séquençage de l'exome entier (WES, pour " *whole exome sequencing* ") qui permet d'analyser les exons de ces mêmes 4.000 gènes, mais également de mettre en évidence une éventuelle mutation dans un nouveau gène d'intérêt. Les études du génome complet (WGS, pour " *whole genome sequencing* ") et du transcriptome, encore peu utilisées en clinique, permettront probablement d'améliorer notre compréhension des mécanismes génétiques impliqués dans les IDPs.

Il se peut évidemment qu'aucune étiologie génétique ne puisse être mise en évidence, même en présence d'un tableau clinique et/ou une histoire familiale hautement suggestifs. En fonction du phénotype et de la suspicion clinique quant à la nature de la voie immunitaire impliquée, des tests fonctionnels étudiant cette voie peuvent parfois être réalisés. Ces techniques poussées de génétique et d'immunologie fonctionnelle sont disponibles dans les centres de référence des IDPs.

LES COMPLICATIONS DES IMMUNODEFICIENCES PRIMAIRES

Infections bactériennes et complications pulmonaires

Chez les adultes, le DICV est le plus fréquent des déficits immunitaires primaires symptomatiques. Il est caractérisé par un défaut de production d'anticorps (IgG, IgA et IgM) associé à une absence de réponse vaccinale et/ou une anomalie de maturation de certains lymphocytes B. Ces déficits sont responsables de la survenue répétée d'infections des VRS/VRI, en général par des bactéries encapsulées. La société européenne des immunodéficiences (ESID) a défini 6 signes d'alerte afin d'identifier les sujets suspects d'IDP. A côté de ces infections bactériennes récurrentes, des complications pulmonaires sont fréquemment retrouvées. En effet, les complications respiratoires touchent jusqu'à 90 % des patients souffrant de DICV⁷. On identifie deux types de complications : les complications infectieuses et immunomédiées. Parmi les complications infectieuses, on retiendra en particulier la survenue de bronchiectasies. Leur présence conduit à un cercle vicieux puisqu'elles majorent la susceptibilité aux infections, ces dernières entraînant une nouvelle inflammation entretenant un processus de destruction des bronches et du parenchyme pulmonaire. Cette destruction chronique est secondairement responsable d'une insuffisance respiratoire progressive. Une antibioprophylaxie par azithromycine est souvent recommandée dans la gestion des bronchiectasies en association avec une kinésithérapie respiratoire. Le choix de l'azithromycine en particulier repose entre autres sur ses fonctions immunomodulatrices dans les maladies respiratoires chroniques (fibrose, BPCO, asthme sévère non hyperéosinophilique...)⁸. Outre les bronchiectasies, les infections répétées et

l'inflammation chronique qui en découle peuvent mener à des tableaux d'hyperréactivité bronchique, fixés ou non, tels que ceux retrouvés dans la BPCO et l'asthme. La présence d'une BPCO en l'absence de tabagisme ou de déficit en alpha-1-antitrypsine doit faire rechercher une éventuelle IDP. On sait par ailleurs que les sujets asthmatiques sont plus à risque de se voir diagnostiquer un déficit en IgA ou un DICV, en particulier ceux qui ont une propension aux infections bactériennes⁷.

En ce qui concerne les complications respiratoires immunomédiées, nous retiendrons essentiellement les GLILD. En effet, c'est l'atteinte la plus fréquente et c'est celle qui conditionne en général le pronostic de patients atteints de DICV au travers de la fibrose et l'insuffisance respiratoire qu'elle génère. Cette atteinte granulomateuse s'inscrit généralement dans un tableau systémique avec une atteinte ganglionnaire et hépatosplénique. D'un point de vue histopathologique, on trouve des granulomes non caséux péribroncho-vasculaires et une infiltration lymphocytaire parenchymateuse. Pour cette raison, le diagnostic différentiel principal est la sarcoïdose et un lymphome. La physiopathologie sous-jacente est largement incomprise⁷. Bien qu'il n'existe pas de score radiologique validé dans le diagnostic du GLILD, le CT thoracique de haute résolution reste un bon outil pour le diagnostic et le suivi. Le FDG-PET-CT (tomographie à émission de positrons au fluorodéoxyglucose) a pour avantage de démontrer une éventuelle atteinte extrapulmonaire, en particulier si un doute quant à une pathologie lymphomateuse demeure, et pourrait aussi être utile pour évaluer l'efficacité du traitement. La substitution par immunoglobulines et l'antibioprophylaxie sont des mesures thérapeutiques insuffisantes en particulier pour des patients dont la fonction respiratoire se dégrade à mesure que les lésions s'étendent. Il n'existe malheureusement pas à l'heure actuelle de recommandations concernant la prise en charge thérapeutique du GLILD. Un consensus général s'accorde néanmoins sur l'intensification des Ig IV, l'utilisation des corticostéroïdes en première ligne et d'immunosuppresseurs en deuxième ligne comme l'azathioprine, le mycophénolate mofetil et le rituximab. Une étude publiée récemment a montré l'efficacité du rituximab en monothérapie chez 3 patients atteints de GLILD sévère avec une amélioration tomographique et fonctionnelle spectaculaire⁹.

Auto-immunité

De nombreuses IDPs s'accompagnent de manifestations auto-immunes, même si ceci peut paraître paradoxal. Ainsi au cours du DICV, les manifestations auto-immunes et dysimmunitaires sont trouvées dans 25 % des cas et ces patients sont plus à risque de complications à long terme, avec une morbidité et une mortalité majorées^{10,11}. Elles peuvent précéder les manifestations infectieuses classiques qui font habituellement évoquer une IDP¹². Il convient donc de rechercher une IDP dans certaines situations d'auto-immunité. Les cytopénies auto-immunes (CAI) sont les

manifestations d'auto-immunité le plus fréquemment rencontrées au cours des IDPs⁶. Dans le cadre du DICV, un PTI survient chez près de 15 % des patients et une anémie hémolytique auto-immune (AHAI) chez 5 % avec une moyenne d'âge de 29 ans. Le PTI et/ou AHAI précèderaient les manifestations infectieuses dans près de 75 % des cas¹¹. L'association d'un PTI et d'une AHAI, dénommée le syndrome d'Evans, présente une incidence de 4 % dans le DICV. Devant un syndrome d'Evans, il convient d'évoquer une maladie dysimmunitaire spécifique et rare appelée " syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité " (ALPS), vu la prévalence de cytopénies de 50 %¹³. La forme d'ALPS la plus fréquente est due à une mutation d'un gène (Fas) impliqué dans l'apoptose. Elle associe un syndrome lymphoprolifératif polyclonal et des manifestations auto-immunes. Par ailleurs, d'authentiques neutropénies périphériques auto-immunes peuvent survenir chez des patients atteints de DICV ou d'autres IDPs¹². La présence de cytopénies au cours des IDPs peut être multifactorielle et nécessite de prendre en compte à la fois les données physiopathologiques de l'IDP sous-jacente et la présence d'autres facteurs associés (auto-immunité, myélodysplasie, lymphoprolifération avec envahissement médullaire, carences, infections, inflammation chronique). L'anamnèse, l'examen clinique et les investigations paracliniques doivent être conduits avec discernement afin d'adapter au mieux la prise en charge thérapeutique.

Hormis les cytopénies, plusieurs types d'auto-immunité spécifiques d'organe sont classiquement rencontrés au cours des IDPs^{6,14}. Il peut s'agir d'entéropathies exsudatives, de colites inflammatoires, de pseudo maladies cœliaques ainsi que des hépatites auto-immunes. Les entéropathies sont quasiment constantes au cours des syndromes dits " *immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy-X-linked syndrome* " (IPEX) et jusqu'à 10 % des DICV¹². A noter que ces complications digestives conditionnent le pronostic des patients et peuvent être à l'origine d'une dénutrition sévère. On trouve également des glomérulonéphrites et des endocrinopathies auto-immunes (thyroïdite, diabète de type 1) dans les DICV et ces derniers sont particulièrement fréquents dans un syndrome rare appelé " *auto-immune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy* " (APECED). Finalement des atteintes d'organes plus rares telles que des uvéites ou des pathologies neurologiques centrales inflammatoires peuvent être retrouvées.

Néoplasies

Le contrôle du développement tumoral nécessite des mécanismes immunitaires complexes capables de reconnaître et de détruire les cellules tumorales. Des déficits touchant les lymphocytes B en association à une dysrégulation des lymphocytes T comme on rencontre dans les DICV facilitent dès lors la survenue de néoplasies. En plus du dysfonctionnement immunitaire, les infections chroniques et récurrentes,

en particulier à virus EBV, sont fortement associées à la survenue de lymphomes¹⁵. Il semblerait également que l'inflammation chronique qui découle de ces infections représente elle-même un facteur de risque de développement tumoral. Finalement, certaines mutations génétiques associées au DICV ont également été identifiées comme facteurs de prédisposition à la survenue de cancers¹⁵. Parmi les cancers associés au DICV, les plus fréquents sont les lymphomes B (hodgkiniens et non hodgkiniens) ainsi que les cancers gastriques¹⁶. Le risque de cancers tous confondus est jusqu'à 6 fois supérieur à celui de la population générale, jusqu'à 30 fois dans le cas du lymphome de Hodgkin et jusqu'à 47 fois dans le cas du cancer gastrique¹⁷. Une publication récente portant sur une cohorte de patients atteints de DICV a montré que la présence de PTI majorait le risque de développer une néoplasie. Par ailleurs, au sein de la même cohorte, l'âge auquel le cancer gastrique survenait (y compris le lymphome gastrique) était inférieur à celui de la population générale, tandis que le lymphome (en dehors de l'estomac) se développait plus tardivement. Compte tenu de ces chiffres inquiétants, il convient de traquer de manière active les cancers dans cette population à risque avec une attention particulière pour les hémopathies malignes et les cancers gastriques. Il n'existe pas de recommandations spécifiques à la prise en charge des cancers dans ce contexte et les protocoles thérapeutiques sont appliqués de manière conventionnelle en fonction de la néoplasie identifiée.

APPROCHE GENETIQUE

La première utilisation des tests génétiques dans le domaine des IDPs date de 1993, avec la découverte de mutations dans le gène BTK (*Bruton's Tyrosine Kinase*), plus de 40 ans après la description clinique initiale de l'agammaglobulinémie liée à l'X. Dans les IDPs, la cause moléculaire sous-jacente a souvent un impact direct sur le pronostic du patient et son identification constitue un guide précieux pour conseiller les membres de la famille, symptomatiques ou non. La mise en évidence d'une anomalie génétique dans une famille permet notamment de pouvoir proposer dans certains cas un diagnostic pré-implantatoire ou prénatal¹⁷.

Le recours aux tests génétiques ciblés se complique par le fait que des mutations dans des gènes différents peuvent mener à un phénotype semblable (hétérogénéité des loci) ainsi que le fait que des mutations dans différentes parties d'un même gène peuvent conduire à des présentations cliniques distinctes (hétérogénéité allélique). Le développement rapide des techniques de séquençage à haut débit depuis 2010 a donc considérablement accéléré la découverte de nouvelles IDPs génétiquement définies, avec plus de 400 gènes décrits à l'heure actuelle. Pour les IDPs en général, le taux d'identification des variants génétiques causaux par les techniques actuelles décrites plus haut varie de 25 % à 60 % selon les études^{18,19}. Les patients non diagnostiqués pourraient porter des mutations dans les 10 % d'exons non

couvertes par le WES ou dans les régions régulatrices, introniques ou promotrices des gènes. Enfin, toutes les IDPs ne sont probablement pas expliquées par des défauts monogéniques. Le DICV en particulier semble être une pathologie polygénique hétérogène dans la plupart des cas. En effet, les formes familiales monogéniques de DICV expliqueraient seulement environ 20 % des cas de DICV, se présentant pour la plupart sous formes d'infections précoces sévères et récurrentes¹⁸.

Les premières mutations ayant été décrites dans ce contexte sont des mutations héritées de manière récessive, touchant des molécules impliquées dans l'activation des cellules B. Cependant, chez la majorité des patients souffrant de DICV, une mutation causale n'est pas retrouvée et il est probable qu'il existe plusieurs gènes de susceptibilité impliqués à différents niveaux de la réponse immune.

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

L'importance de l'impact négatif des tumeurs solides, des lymphomes et des GLILD sur la survie des personnes atteintes de DICV a été démontrée dans des grandes cohortes multicentriques. Dans l'analyse de la cohorte de l'ESID⁴, il est également démontré que le taux de mortalité est majoré de 4 fois lorsqu'il existe une consanguinité parentale. Cette analyse souligne un moins bon pronostic lorsque les symptômes surviennent tardivement et/ou lorsque le diagnostic est posé avec retard. En effet, chaque année de retard diagnostique est associée à une majoration du risque de décès de 4 %, de bronchiectasies de 3 %, de tumeur de 8 % et d'entéropathie de 2 %. De ce fait, il est essentiel de sensibiliser les médecins confrontés aux complications classiques de ces affections (médecins généralistes, pneumologues, gastro-entérologues) sur le diagnostic de DICV. Par ailleurs, la morbidité/mortalité majorée chez près de 50 % des patients atteints de DICV est attribuable à la présence d'infections récurrentes/bronchiectasies et ce alors qu'ils reçoivent une substitution en Ig IV⁴. Ceci souligne l'importance d'une substitution adéquate et adaptée au cas par cas. Deux modes d'administration existent : la voie intraveineuse généralement mensuellement et la voie sous cutanée hebdomadairement ou tous les 15 jours selon les cas. Les Ig IV sont des médicaments dont le remboursement doit passer par un médecin spécialiste agréé par la société belge des immunodéficiences primaires (BPIDG) puisqu'il s'agit de médicaments onéreux obtenus à partir de produits humains. Il n'existe pas de recommandations quant aux doses d'Ig IV à administrer. Une dose de 400 mg/kg est généralement recommandée au départ, et il existe un consensus pour atteindre ensuite un taux cible d'IgG plasmatique auquel le patient ne présente plus d'épisodes infectieux avec un taux résiduel d'au moins 5-6 g/L⁴.

Les Ig IV ne sont pas toujours bien tolérées et un tableau associant frissons, céphalées,

étourdissements, fièvre, vomissements, nausées, arthralgies et lombalgies à des degrés divers peut survenir. Le risque de choc anaphylactique est réel lorsque le patient possède des anticorps anti-IgA et il existe des Ig IV dont la teneur en IgA est très faible voire nulle. Il existe aussi de rares cas de méningites aseptiques, de phénomènes thromboemboliques via une élévation de la viscosité sanguine (syndrome coronarien, accident vasculaire cérébral...) et d'insuffisance rénale. A noter également que l'administration d'Ig IV peut interférer avec des tests sérologiques notamment infectieux et dès lors fausser des résultats via le transfert passif d'anticorps. Les mesures de prévention prises dans la préparation de ces dérivés humains sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus tels que le virus de l'immunodéficiência humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19. Finalement, il faut savoir que l'administration d'Ig peut entraver pour une période d'au-moins 6 semaines et jusqu'à 3 mois l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué, comme les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle.

QUALITE DE VIE ET ROLE DU GENERALISTE

La qualité de vie des patients atteints de maladies orphelines comme le DICV est généralement impactée d'un point de vue psychologique en raison de la méconnaissance de leur pathologie par leurs proches et le corps médical¹⁹. La qualité de vie des patients atteints de IDPs est avant tout conditionnée par la survenue d'infections répétées et des complications associées précitées²⁰. Ceci rappelle l'importance d'un diagnostic posé précocement afin de limiter ces diverses complications. Le rôle du généraliste est donc primordial dans l'identification de patients potentiellement porteurs d'une IDP et leur référencement dans des centres spécialisés. Le médecin généraliste peut également limiter les complications infectieuses en veillant à une vaccination rigoureuse (vaccination annuelle contre la grippe, anti-pneumococcique, anti-*haemophilus influenzae*...). Leur efficacité limitée dans ce contexte doit faire envisager la vaccination des proches vivant sous le même toit afin de protéger secondairement le patient immunodéficient. Une meilleure connaissance du DICV et de ses complications assurera également la prescription d'antibiothérapies adéquates et précoces par le médecin de première ligne en cas d'infection aiguë, qui veillera également à la prise correcte d'une antibioprophylaxie dans certains cas. Si les Ig IV améliorent la qualité en diminuant le risque infectieux, elles représentent une contrainte évidente compte tenu de leur fréquence mensuelle nécessitant une prise en charge hospitalière et la fatigue post-administration fréquemment rapportée. A cet égard, dans des cas bien sélectionnés, le médecin généraliste sensibilisé aux IDPs et leurs traitements pourra le cas échéant assurer la bonne administration d'Ig en sous cutané au domicile.

CONCLUSION

Le DICV représente une cause d'infections à répétition qu'il convient d'identifier compte tenu des nombreuses complications respiratoires, auto-immunes, digestives, lymphoprolifératives et cancéreuses qui y sont associées et qui nécessitent une prise en charge spécialisée. L'implication du médecin généraliste est fondamentale tant dans le diagnostic que le suivi du DICV, permettant d'optimiser le pronostic et la qualité de vie de ces patients.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T *et al.* International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):96-128.
2. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL *et al.* Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *Journal of clinical immunology.* 2013;33(1):1-7.
3. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT *et al.* International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *The journal of allergy and clinical immunology In practice.* 2016;4(1):38-59.
4. Odnoletkova I, Kindle G, Quinti I, Grimbacher B, Knerr V, Gathmann B *et al.* The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet journal of rare diseases.* 2018;13(1):201.
5. Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, De Baere E, Haerynck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *Journal of medical genetics.* 2016;53(9):575-90.
6. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012;119(7):1650-7.
7. Cinetto F, Scarpa R, Rattazzi M, Agostini C. The broad spectrum of lung diseases in primary antibody deficiencies. *Eur Respir Rev.* 2018;27(149).
8. Cramer CL, Patterson A, Alchakaki A, Soubani AO. Immunomodulatory indications of azithromycin in respiratory disease: a concise review for the clinician. *Postgrad Med.* 2017;129(5):493-9.
9. Cereser L, De Carli R, Girometti R, De Pellegrin A, Reccardini F, Frossi B *et al.* Efficacy of rituximab as a single-agent therapy for the treatment of granulomatous and lymphocytic interstitial lung disease in patients with common variable immunodeficiency. *The journal of allergy and clinical immunology In practice.* 2019;7(3):1055-7e2.

10. Wehr C, Kivioja T, Schmitt C, Ferry B, Witte T, Eren E *et al.* The EUROclass trial: defining subgroups in common variable immunodeficiency. *Blood.* 2008;111(1):77-85.
11. Boileau J, Mouillot G, Gerard L, Carmagnat M, Rabian C, Oksenhendler E *et al.* Autoimmunity in common variable immunodeficiency: correlation with lymphocyte phenotype in the French DEFI study. *J Autoimmun.* 2011;36(1):25-32.
12. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N, members of the CFPIDsg. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2017.
13. Guffroy A, Gies V, Martin M, Korganow AS. Primary immunodeficiency and autoimmunity. *Rev Med Int.* 2017;38(6):383-92.
14. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B *et al.* Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood.* 2008;112(2):277-86.
15. Latour S, Winter S. Inherited Immunodeficiencies With High Predisposition to Epstein-Barr Virus-Driven Lymphoproliferative Diseases. *Front Immunol.* 2018;9:1103.
16. Kralickova P, Milota T, Litzman J, Malkusova I, Jilek D, Petanova J *et al.* CVID-Associated Tumors: Czech Nationwide Study Focused on Epidemiology, Immunology, and Genetic Background in a Cohort of Patients With CVID. *Front Immunol.* 2018;9:3135.
17. Leone P, Vacca A, Dammacco F, Racanelli V. Common Variable Immunodeficiency and Gastric Malignancies. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2).
18. Kienzler AK, Hargreaves CE, Patel SY. The role of genomics in common variable immunodeficiency disorders. *Clin Exp Immunol.* 2017;188(3):326-32.
19. Andersen JB, Midttun K, Feragen KJB. Measuring quality of life of primary antibody deficiency patients using a disease-specific health-related quality of life questionnaire for common variable immunodeficiency (CVID_QoL). *J Patient Rep Outcomes.* 2019;3(1):15.
20. Rider NL, Kutac C, Hajjar J, Scalchunes C, Seeborg FO, Boyle M *et al.* Health-Related Quality of Life in Adult Patients with Common Variable Immunodeficiency Disorders and Impact of Treatment. *Journal of clinical immunology.* 2017;37(5):461-75.

Correspondance :

S. HENRARD
Hôpital Erasme
Service de Médecine interne
Route de Lennik, 808
1070 Bruxelles
E-mail : sophie.henrard@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 18 juin 2019 ; accepté dans sa version définitive le 4 juillet 2019.